



Acción inotrópico negativa y prolongación del intervalo QT por azitromicina

Negative inotropic action and QT prolongation by azithromycin

Loipa Galán Martínez, Alberto Daniel Calderín Pulido, Alicia Fleites Vázquez

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular



Correspondencia: Dra. Loipa Galán Martínez, Email: loipa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La azitromicina es uno de los antibióticos macrólidos más usados en el mundo. En clínica se han reportado varios casos de arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QT asociadas al uso de azitromicina. Sin embargo, existen pocas evidencias sobre otros posibles efectos adversos cardíacos de este antibiótico.

Objetivos: Evaluar las acciones del antibiótico azitromicina sobre las actividades eléctrica y contráctil en corazones aislados de rata.

Método: Se registraron las actividades eléctrica y contráctil en corazones aislados de rata perfundidos con la técnica de Langendorff. Se midieron los efectos de azitromicina (1 – 300 $\mu\text{mol/L}$, $n = 6$) sobre la fuerza de contracción cardíaca y sobre los parámetros RR, QRS y QTc del electrocardiograma.

Resultados: Este antibiótico prolongó el intervalo QTc de manera significativa, aunque no presentó efectos sobre los parámetros RR y QRS. La azitromicina disminuyó la amplitud de la fuerza de contracción de todos los corazones estudiados, de una manera dependiente de la concentración. La IC_{50} estimada resultó $51,9 \pm 14 \mu\text{mol/L}$ para la azitromicina.

Conclusiones: Los efectos de la azitromicina sobre el intervalo QT explican los reportes arritmogénicos de este antibiótico en la clínica. El efecto inotrópico negativo producido por la azitromicina se puede explicar mediante su acción inhibitoria sobre canales de calcio cardíacos.

Palabras claves: Azitromicina, corazón, QT largo adquirido, inotropismo negativo.

SUMMARY

Introduction: Azithromycin is a macrolide antibiotic among the most consumed globally. In clinical practice, several cases of cardiac arrhythmias and prolongation of the QT interval associated with the use of azithromycin have been reported. However, there is little evidence of other possible adverse cardiac effects of this antibiotic.

Objectives: To evaluate the actions of the antibiotic azithromycin on electrical and contractile activities in isolated rat hearts.

Method: Electrical and contractile activities were recorded in isolated rat hearts perfused with the Langendorff technique. The effects of azithromycin (1 – 300 $\mu\text{mol/L}$, $n = 6$) were measured on the force of cardiac contraction and on the parameters RR, QRS and QTc of the electrocardiogram.

Results: This antibiotic significantly prolonged the QTc interval, although it had no effect on the RR and QRS parameters. Azithromycin decreased the amplitude of the contraction force of all hearts studied, in a concentration-dependent manner. The estimated IC 50 was $51.9 \pm 14 \mu\text{mol}$.

Conclusions: The effects of azithromycin on the QT interval explain the arrhythmogenic reports of this antibiotic in the clinic. The negative inotropic effect produced by azithromycin can be explained by its inhibitory action on cardiac calcium channels.

Keywords: Azithromycin, heart, long QT acquired, negative inotropism.



Introducción

La azitromicina es un antibiótico macrólido de uso muy frecuente en la población a nivel global, es de amplio espectro y se indica en el tratamiento de diferentes enfermedades infecciosas.¹

En los últimos años ha surgido la inquietud acerca de la capacidad de algunos antibióticos de provocar efectos adversos cardiacos, lo cual ha generado la intervención de las agencias reguladoras para restringir, en unos casos, el uso de ciertos antibióticos, y en otros, su retirada del mercado, o la emisión de importantes alertas sobre el potencial arritmogénico de estos antibióticos.²⁻⁶

Los antibióticos ocupan el tercer puesto entre todos los grupos de fármacos, en cuanto a cantidad de alertas de riesgos cardiovasculares asociadas a su uso.⁶

Existen evidencias preclínicas de acciones cardiovasculares provocadas por antibióticos macrólidos, como la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, el aumento en la duración del potencial de acción monofásico cardíaco y la triangulación del mismo, el aumento en la dispersión de la repolarización cardíaca y las posdespolarizaciones tempranas.⁷ Se presume que todos estos fenómenos pueden provocar en mayor o menor medida la ocurrencia de taquiarritmias ventriculares polimórficas o torsión de puntas (TdP), la cual puede devenir en un síncope, o en el

peor de los casos, en una fibrilación ventricular altamente asociada a la muerte súbita cardíaca.³

En clínica se han reportado varios casos de arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QT asociadas al uso de azitromicina.⁸⁻¹⁰ Además, Kim y colaboradores en el 2005¹¹ y Yang y colaboradores en 2017¹², reportaron casos de taquicardia ventricular polimórfica en ausencia de prolongación del intervalo QT con azitromicina.

Ray y colaboradores en 2012¹³ reportaron que el antimicrobiano azitromicina, puede causar un ritmo cardíaco irregular potencialmente fatal en algunos pacientes, refiriendo en su estudio un pequeño aumento de la mortalidad y el riesgo de muerte súbita cardíaca en personas tratadas durante 5 días con azitromicina en comparación con las personas tratadas con amoxicilina.

Por otra parte, el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Vigilancia Farmacéutica Internacional radicado en Uppsala, Suecia (*World Health Organization Collaborating Centre, The Uppsala Monitoring Centre for International Drug Monitoring*), posee un registro de 100 casos con prolongación del segmento QT y unos 65 casos con TdP asociados al uso de azitromicina.¹⁴

El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, durante los años 2003 al 2012,¹⁵ no recibió

notificaciones espontáneas de reacciones adversas cardiovasculares con desenlace fatal, ni de prolongación del segmento QT, ni casos con TdP. Sin embargo, se notificaron reacciones adversas cardiovasculares asociadas a la azitromicina, principalmente moderadas, que obligaron suspender el tratamiento.¹⁵ Las palpitaciones y las taquicardias referidas en este estudio como reacciones adversas cardiovasculares asociadas al uso de azitromicina, pueden estar determinadas por algún tipo de arritmia en particular, incluso son signos clínicos típicos de una prolongación del intervalo QT o de una arritmia del tipo TdP y son signos frecuentes e inespecíficos.¹⁶

Existen pocas evidencias sobre otros posibles efectos adversos cardiacos de la azitromicina, por lo que interesa conocer si este antibiótico modifica parámetros cardiacos, tanto mecánicos como eléctricos. El objetivo de este estudio fue evaluar las acciones del antibiótico azitromicina sobre las actividades eléctrica y contráctil en corazones aislados de rata.

Materiales y Métodos

Se emplearon ratas Wistar machos adultos (7-8 semanas de vida, 200-250 g de peso). Todos los ejemplares fueron mantenidos en condiciones homogéneas (iluminación, alimentación y temperatura). Se realizó la técnica de corazón aislado

perfundido de Langendorf.¹⁷ Se utilizaron seis corazones (unidades muestrales) en los experimentos con Azitromicina, (BioCubaFarma, Cuba). Los corazones fueron extraídos de las ratas previamente anestesiadas con tiopental sódico (30 mg/kg) y heparinizadas con heparina sódica (5000 UI/kg), de acuerdo a los procedimientos aprobados por el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB, Santiago de Las Vegas, Habana, Cuba).

Posterior a la extracción, los corazones se depositaron en una disolución Tyrode estándar fría (~10°C) de la siguiente composición (mmol/L): NaCl 140; KCl 2.5; MgCl₂ 0.5; CaCl₂ 2; Tris-hydroximetilaminometano 10; Glucose 5 (pH = 7.4). Después de haber sido eliminados los restos de tejidos indeseables, los corazones se canularon de manera retrógrada por la aorta y se montaron en un sistema de perfusión termorregulado (~37°C). El flujo se estableció a razón de 10 mL/min.

El ápex cardiaco se ató a la palanca de un transductor fuerza-desplazamiento para el registro de la amplitud de la fuerza de contracción cardiaca. Se colocó en el epicardio izquierdo un electrodo de registro para obtener un electrograma de superficie y en la unión aurículo ventricular se colocó un electrodo de estimulación.



Cada corazón fue perfundido 30 minutos con disolución control (Tyrode) para alcanzar la estabilidad de la preparación, y a continuación se le perfundieron secuencialmente concentraciones crecientes del fármaco, hasta finalizar con disolución control nuevamente, para observar si el corazón recuperó su actividad inicial.

Durante el experimento se registraron los parámetros fisiológicos siguientes: frecuencia cardíaca espontánea (intervalo RR), intervalo QT, transformado en QT corregido ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$), complejo QRS y amplitud de la fuerza de contracción. La amplitud de la fuerza de contracción se midió solamente en presencia de estimulación, la misma se estableció a una frecuencia de 3,33 Hz con pulsos de 2 ms de duración y de dos veces la amplitud de corriente umbral.

Para la generación de pulsos de voltaje y el registro de los trazos de voltaje y fuerza de contracción, se utilizó una computadora (compatible a IBM) equipada con un conversor análogo digital (LabMaster DMA, 125 MHz, Scientific Solutions, USA) y el programa de adquisición ACQUIS1 (versión 2; Licencia CNRS, Francia).

Se calculó el por ciento de inhibición de la fuerza de contracción para cada concentración aplicada, y se hizo un ajuste a una función de Hill para determinar el valor de concentración para el cual se alcanza el 50 % del efecto (IC_{50}). La función de Hill está

dada por la ecuación: $y = v_{max} (x^n / (k^n + x^n))$, donde “y” es el por ciento de inhibición de la fuerza de contracción, “ v_{max} ” es el por ciento de inhibición máximo de la fuerza de contracción, “x” es la concentración estudiada, “k” es IC_{50} y “n” es la constante de Hill.

Para el procesamiento estadístico se realizó una prueba t de Student para muestras pareadas, habiéndose comprobado previamente que los datos cumplían con las premisas de normalidad y homogeneidad de varianza. Se tomó como nivel mínimo de significación $p < 0,05$, y se expresaron los resultados como valores medios y errores estándar de la media. La elaboración de los gráficos y el procesamiento estadístico se hicieron en el programa OriginPro 8 SRO v8.0724 (MA, USA).

Resultados

Efectos de la azitromicina sobre la actividad eléctrica cardíaca en corazones aislados de rata.

La azitromicina produjo prolongación del intervalo QT_c de manera dependiente de la concentración, alcanzando valores significativos en todas las concentraciones a partir de 3 $\mu\text{mol/L}$ (Fig. 1 A). Desde un valor de QT_c en control de 112.0 ± 5.9 ms, la azitromicina aumentó el intervalo QT_c a 158.2 ± 13.6 ms y 146.6 ± 7.0 ms a las concentraciones más altas administradas de

30 y 100 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente ($p < 0.05$) (ver Fig. 1 A).

Además, la azitromicina presentó tendencia a la prolongación del complejo QRS (Fig. 1 B) y del intervalo RR (Fig. 1 C) de manera dependiente de la concentración, aunque no se presentaron valores estadísticamente significativos en ninguna de las concentraciones administradas.

Los corazones tratados con azitromicina recuperaron su actividad eléctrica durante el lavado. 30 y 100 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente ($p < 0.05$) (ver Fig. 1 A).

Además, la azitromicina presentó tendencia a la prolongación del complejo QRS (Fig. 1 B) y del intervalo RR (Fig. 1 C) de manera dependiente de la concentración, aunque no se presentaron valores estadísticamente significativos en ninguna de las concentraciones administradas.

Los corazones tratados con azitromicina recuperaron su actividad eléctrica durante el lavado.

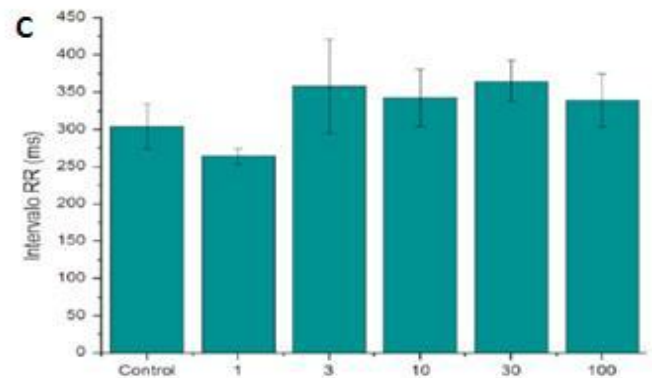
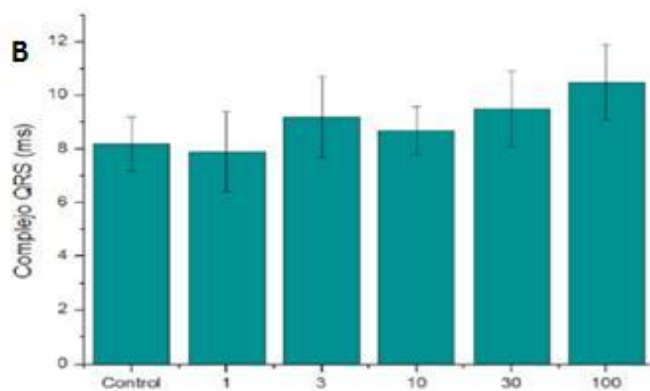
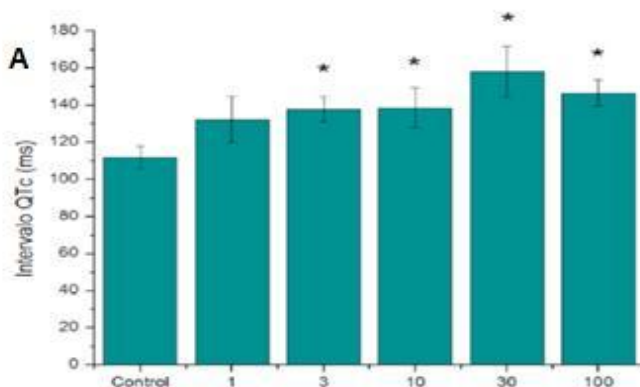


Figura 1: Efectos de azitromicina sobre los parámetros del ECG de corazones aislados y perfundidos de ratas. A los corazones se les administraron concentraciones crecientes de azitromicina (1 - 100 $\mu\text{mol/L}$). Se muestran los efectos de azitromicina sobre los intervalos QTc (panel A), el complejo QRS (panel B) y el intervalo RR (panel C). Los valores están expresados en medias y error estándar de la media. El símbolo (*) indica que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto al control

.Efectos de la azitromicina sobre la amplitud de la fuerza de contracción cardíaca en corazones aislados de rata.

Este antibiótico disminuyó la amplitud de la fuerza de contracción de todos los corazones estudiados, de una manera dependiente de la concentración. La IC_{50} estimada resultó $51,9 \pm 14 \mu\text{mol/L}$ para la azitromicina. La mínima concentración de

azitromicina (1 $\mu\text{mol/L}$) produjo $10,1 \pm 2,0 \%$ de disminución de la amplitud de la fuerza de contracción, mientras que la máxima concentración administrada (300 $\mu\text{mol/L}$) produjo una inhibición del $92,1 \pm 1,9 \%$ (Fig. 2). Los corazones tratados con azitromicina recuperaron su actividad contráctil durante el lavado.

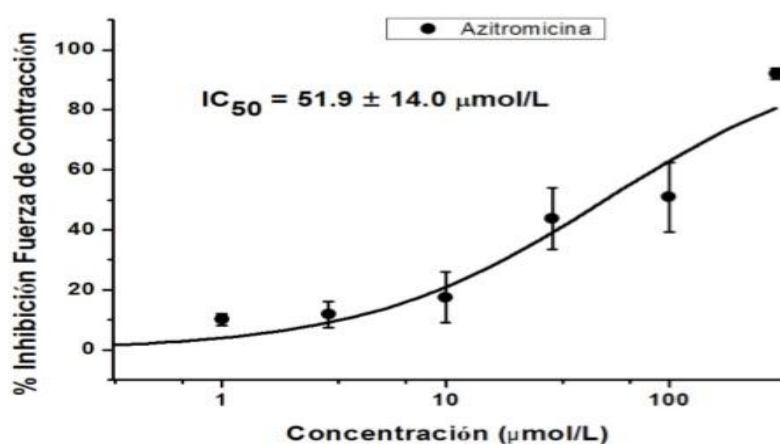


Figura 2: Relación entre el por ciento de inhibición de la amplitud de la fuerza de contracción y la concentración de azitromicina en corazones aislados y perfundidos de ratas. A los corazones se les administraron concentraciones crecientes de azitromicina (1 - 300 $\mu\text{mol/L}$). Las curvas representan el ajuste a la función de Hill. Se muestran el valor estimado de IC_{50} para azitromicina. Los valores están expresados en medias y errores estándar de la media

.

Discusión

La azitromicina tuvo una tendencia a prolongar la duración de los parámetros electrocardiográficos QTc, RR, y QRS, de manera dependiente de la concentración, aunque no siempre de manera estadísticamente significativa. En el caso del intervalo QTc, el efecto fue significativo a partir de 3 $\mu\text{mol/L}$ hasta 100 $\mu\text{mol/L}$ y fue reversible, sugiriendo esto una acción directa sobre canales iónicos cardiacos.

Se han obtenido resultados similares en otros modelos animales y con diferentes vías de administración. En ratas Sprague Dawley anestesiadas, la administración de azitromicina (15 $\mu\text{mol/L}$) por vía intravenosa no produjo efecto sobre el complejo QRS.¹⁸ Además, la aplicación de azitromicina (26,5 $\mu\text{mol/L}$) por vía intravenosa no afectó dicho parámetro en investigaciones con perros anestesiados¹⁹ y ni 87,3 $\mu\text{mol/L}$ de azitromicina.²⁰ Thomsen y colaboradores (2006)¹⁹ tampoco reportaron efectos sobre el intervalo RR al aplicar azitromicina (26,5 $\mu\text{mol/L}$).

Sin embargo, Atli y colaboradores en el 2015,²¹ obtuvieron prolongación significativa

del intervalo RR, pero no del complejo QRS; al administrar dosis terapéuticas de azitromicina durante 14 días por vía oral, a ratas Wistar. Esta bradicardia puede deberse a disfunción de los nodos senoauricular y aurículo-ventricular, así como a alteraciones de la conducción,²¹ e incluso isquemia debido al tratamiento crónico con azitromicina.

En corazones aislados de cobayo la azitromicina (264 $\mu\text{mol/L}$) provocó prolongación significativa de los parámetros RR y QRS,²² siendo esta concentración varias veces mayor que la concentración máxima terapéutica alcanzada en humanos (1 $\mu\text{mol/L}$).¹² Recientemente, se reportó prolongación significativa del RR y el QRS en ratones conscientes, administrando azitromicina por vía oral (0,15 $\mu\text{mol/L}$) y por vía intraperitoneal (0,1 $\mu\text{mol/L}$),¹² llama la atención este modelo animal por su alta sensibilidad a la azitromicina.

En experimentos en células HL-1 (línea celular cardiaca que posee automatismo) se observó que la azitromicina (100 $\mu\text{mol/L}$) produjo disminución significativa del ritmo



marcapasos y reducción de la pendiente de la fase 0 del potencial de acción,¹² concentración que coincide con la máxima utilizada en nuestro trabajo, a la cual no se observó ningún efecto sobre RR y QRS.

Zhang y colaboradores (2017)²² reportaron inhibición de la corriente rápida de sodio ($IC_{50} \approx 1,4$ mmol/L de azitromicina) y de la corriente de calcio tipo L ($IC_{50} \approx 1,2$ mmol/L de azitromicina) en cardiomiocitos aislados de cobayo.

De manera análoga Yang y colaboradores (2017)¹² obtuvieron inhibición de la corriente rápida de sodio ($IC_{50} \approx 110$ μ mol/L) y de la corriente de calcio tipo L ($IC_{50} = 67 \pm 4$ μ mol/L) en células embrionarias de riñón humano (HEK, por sus siglas en inglés) y en miocitos ventriculares de conejo respectivamente. Estos datos pueden explicar los efectos cronotrópico y dromotrópico negativos observados en sus resultados.

Todas estas evidencias sugieren que la prolongación de los parámetros RR y QRS se produce ante exposición prolongada o altas dosis de la azitromicina, exceptuando los modelos experimentales utilizados por Yang y colaboradores (2017).¹²

En cuanto a la repolarización ventricular, se reportó que la aplicación de azitromicina (26,5 μ mol/L) por vía intravenosa no afectó dicho parámetro en perros anestesiados.¹⁹ Sin embargo, la mayoría de los resultados

obtenidos por otros autores concuerda con nuestro hallazgo sobre el intervalo QTc.

En ratas anestesiadas la administración de azitromicina (15 μ mol/L) por vía intravenosa produjo aumento significativo del intervalo QTc,¹⁸ al igual que al aplicar un tratamiento crónico de azitromicina a ratas por vía oral.²¹

Othani y colaboradores (2000)¹⁸ consideran que la azitromicina posee menor potencial arritmogénico que otras moléculas de su clase, debido a su menor capacidad de prolongar el intervalo QT, establecen el siguiente orden para los diferentes antibióticos macrólidos: eritromicina > claritromicina > roxitromicina > azitromicina.

En corazones aislados de cobayo, la azitromicina (264 μ mol/L) produjo aumento significativo del intervalo QTc, y en cardiomiocitos aislados de cobayo la azitromicina (1 mmol/L) produjo incremento significativo de la duración del potencial de acción tanto a 50 como a 90 % de repolarización; además, cambió la forma del potencial de acción e indujo un patrón cuadrangular, lo que indica que este antibiótico difícilmente cause posdespolarizaciones tempranas.²² Estos mismos autores demostraron que la azitromicina posee un mínimo efecto sobre el componente rápido de la corriente de potasio cardiaca rectificadora retardada I_{Kr} , presentando mayor potencia para inhibir la corriente rápida de sodio y la corriente de calcio tipo L, lo cual respalda la idea de la baja

probabilidad de ocurrencia de posdespolarizaciones tempranas. Se sugiere que estos efectos fueron de manera directa sobre los canales, ya que se recuperó la actividad durante el lavado.²²

En un modelo arritmogénico de corazones aislados de conejo, se demostró que la azitromicina (150 $\mu\text{mol/L}$), aumentó parámetros de importancia arritmogénica como QTc, duración del potencial de acción y dispersión de la repolarización;⁷ estos efectos fueron incluso mayores que los obtenidos con eritromicina y claritromicina (antibióticos con mayor potencial arritmogénico que la azitromicina según reportes clínicos.^{7, 18} Sin embargo, la azitromicina no produjo posdespolarizaciones tempranas ni TdP y cuadruló el potencial de acción, a diferencia de la eritromicina y la claritromicina.⁷

Las diferencias en cuanto a configuración del potencial de acción parecen ser la principal explicación a las diferencias en cuanto a arritmogenicidad entre los diferentes antibióticos macrólidos.⁷

Esta idea apoya nuestros resultados, ya que en ninguno de los experimentos la azitromicina produjo eventos de arritmia.

De manera similar se produjo un aumento de QTc en ratones conscientes, administrando azitromicina por vía oral (0,15 $\mu\text{mol/L}$) y por vía intraperitoneal (0,1 $\mu\text{mol/L}$), así como

aumento significativo de la duración del potencial de acción en células HL-1 (azitromicina 100 $\mu\text{mol/L}$).¹² Estos autores respaldaron los resultados anteriores con experimentos sobre corrientes iónicas cardiacas; la azitromicina potenció la corriente de sodio tardía ($\text{EC}_{50} = 62.2 \mu\text{mol/L}$), llegando a duplicar el valor registrado en condición control, y por otra parte mostró acción inhibitoria sobre la corriente de calcio tipo L ($\text{IC}_{50} = 67 \pm 4 \mu\text{mol/L}$), el componente rápido de la corriente de potasio cardiaca rectificadora retardada I_{Kr} ($\text{IC}_{50} = 219 \pm 21 \mu\text{mol/L}$), el componente lento de la corriente de potasio cardiaca rectificadora retardada I_{Ks} ($\text{IC}_{50} = 184 \pm 12 \mu\text{mol/L}$) y la corriente de potasio rectificadora hacia adentro I_{K1} ($\text{IC}_{50} = 43.8 \pm 3.2 \mu\text{mol/L}$),¹² sugiriendo esto que la prolongación de la repolarización observada puede deberse en mayor parte a la potenciación de la corriente de sodio tardía y no al bloqueo de las corrientes rectificadoras de potasio, ya que la azitromicina ejerce su efecto sobre la corriente de sodio a menor concentración que sobre las corrientes de potasio.¹² Estos resultados pueden explicar el patrón cuadrado del potencial de acción reportado por otros autores, así como la menor incidencia de posdespolarizaciones tempranas con azitromicina en comparación con otros antibióticos macrólidos, debida



principalmente a la inhibición de la corriente de calcio tipo L.^{7, 23-24}

En nuestro modelo animal la azitromicina inhibió la amplitud de la fuerza de contracción cardíaca. Los corazones recuperaron su actividad contráctil durante el lavado, como mismo ocurre con la actividad eléctrica, lo que puede indicar que el efecto se ejerce de manera directa sobre canales.¹² Ohara y colaboradores (2014)²⁰ obtuvieron resultados similares de inhibición de la fuerza de contracción, reportando disminución significativa de la misma en perros anestesiados al alcanzar 87,3 $\mu\text{mol/L}$ de concentración plasmática de azitromicina. Los mismos autores proponen que este antibiótico disminuye la fuerza de contracción a través de una vía independiente de canales de calcio, ya que no se afectó el complejo QRS con la aplicación de azitromicina (87,3 $\mu\text{mol/L}$).

Recientemente,²² se reportó que la azitromicina inhibe la corriente de calcio tipo L de manera significativa en miocitos ventriculares de cobayo ($\text{IC}_{50} \approx 1,2 \text{ mmol/L}$) y en miocitos ventriculares de conejo ($\text{IC}_{50} = 67 \pm 4 \text{ } \mu\text{mol/L}$).¹² Es de destacar, que en el primer caso la concentración reportada es mucho mayor que las utilizadas en nuestro trabajo y además, es aproximadamente 1000 veces mayor que la concentración plasmática máxima reportada en humanos ante dosis terapéuticas ($\approx 1 \text{ } \mu\text{mol/L}$).¹² La inhibición de la corriente de calcio tipo L y la

corriente de sodio rápida, pudiese explicar en parte el efecto inotrópico negativo de la azitromicina, debido a la importancia que presentan estas dos corrientes en el potencial de acción cardíaco y en el acoplamiento excitación contracción. Las perturbaciones de los mecanismos del acoplamiento excitación contracción cardíaco pueden provocar disminución de la fuerza de contracción.²⁵ Por lo cual es importante tener precaución en la prescripción de azitromicina en pacientes con disfunción ventricular.

El síndrome QT largo adquirido es provocado principalmente por el uso de fármacos que prolongan la repolarización ventricular. Si bien es conocido que la mayoría de los antiarrítmicos presentan esta propiedad, también es compartida por alrededor de 100 fármacos no antiarrítmicos.⁶ Pese a que el riesgo de proarritmia con la mayoría de estos fármacos es bajo, la incidencia de esta reacción adversa es importante debido a su amplio uso, como es el caso de la azitromicina. Por otro lado, existen numerosos factores predisponentes que incrementan el riesgo de TdP, como la predisposición genética, el sexo femenino, la hipopotasemia y la disfunción cardíaca.⁶ Además, la mayoría de los casos de TdP inducido por fármacos se han detectado en pacientes tratados con más de un fármaco que presenta esta propiedad o bajo tratamiento con un inhibidor

enzimático.⁶ Por lo cual, es importante tener en cuenta algunas interacciones medicamentosas entre la azitromicina y otros fármacos. Granowitz y colaboradores (2000) reportaron un caso de taquicardia ventricular asociado a azitromicina con disopiramida.²⁶ Así mismo, Samarendra y colaboradores (2001) presentaron un caso con prolongación marcada del QT y dispersión incrementada del QT asociado con azitromicina y amiodarona.²⁷ De acuerdo con esto, la mayoría de los casos de síndrome QT largo adquirido se podrían evitar mediante una selección correcta del paciente, así como con un control adecuado de la terapia farmacológica. Por lo tanto, es de interés que los distintos profesionales de la salud estén actualizados en esta problemática y puedan aplicar medidas para evitar o reducir la incidencia de esta proarritmia.

Por otra parte, el alargamiento del período QT del electrocardiograma se utiliza como marcador no sesgado de la capacidad de un fármaco de inducir TdP.²⁸ Sin embargo, la relación entre la prolongación del intervalo QT y la incidencia de esta arritmia es imperfecta. Existen fármacos, como la amiodarona y el verapamilo, que prolongan

de manera notable el intervalo y, sin embargo, presentan una incidencia llamativamente baja de taquicardia polimórfica ventricular.²⁹ Esto se explica porque estos fármacos presentan otras propiedades farmacológicas, como el bloqueo de canales de calcio de tipo L, que disminuyen la capacidad de provocar posdespolarizaciones tempranas resultantes del incremento de la duración del potencial de acción ventricular.³⁰ Estos antecedentes sugieren que no sólo es importante tener en cuenta la capacidad de un fármaco de provocar un incremento del intervalo QT, sino también posibles propiedades farmacológicas que disminuyan las alteraciones electrofisiológicas resultantes del incremento de la duración del potencial de acción. Actualmente se acepta que la dispersión del intervalo QT originada por un fármaco sería un parámetro más fidedigno de la potencialidad de un fármaco de generar TdP, ya que una dispersión mayor del intervalo QT facilita el mantenimiento de esta arritmia por un mecanismo de reentrada.³¹



Conclusiones

Los efectos de la azitromicina sobre el intervalo QT explican los reportes arritmogénicos de este antibiótico en la clínica. El efecto inotrópico negativo producido por la azitromicina se puede explicar mediante su acción inhibitoria sobre canales de calcio cardiacos.

Ningún estudio refiere conclusiones convincentes de la seguridad del uso de azitromicina, por lo que se necesitan mejores evidencias, sobre todo, en la población general que no tengan otros riesgos cardiovasculares asociados.

Esto refuerza la necesidad de prescribir antimicrobianos solo cuando existan claras evidencias de que los beneficios son mayores que los riesgos y con respecto a la azitromicina se deben tener precauciones cuando existen riesgos cardiovasculares adicionales en determinados pacientes.

Referencias bibliográficas

- 1- Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(8): 742-750. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7). [Consultado 11/10/2017].
- 2- Owens RC, Nolin TD. Antimicrobial-Associated QT Interval Prolongation: Pointes of Interest. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: 1603–1611.
- 3- Zambon A, Friz HP, Contiero P, Corrao G. Effect of Macrolide and Fluoroquinolone Antibacterials on the Risk of Ventricular Arrhythmia and Cardiac Arrest. An Observational Study in Italy Using Case-Control, Case-Crossover and Case-Time Control Designs. *Drug Saf* 2009; 32(2): 159 -167.
- 4- Poluzzi E, Raschi E, Motola D, Moretti U, De Ponti F. Antimicrobials and the Risk of Torsades de Pointes. The Contribution from Data Mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf* 2010; 33 (4): 303-314.
- 5- Fishman GI. Drug-Induced Arrhythmias, Precision Medicine, and Small Data. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e005208.
- 6- Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1639–1650.
- 7- Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Biertz J, Ramtin S, Reinsch N, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: Fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 218–225.
- 8- Matsunaga N, Oki Y, Prigollini A. A case of QT-interval prolongation precipitated by azithromycin. *N Z Med J* 2003; 116(1185): U666.
- 9- Russo V, Puzio G, Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elder patient. *Acta Biomed* 2006; 77(1): 30–32.
- 10- Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Chen CY. Azithromycin-Induced Torsade De Pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1579–1582.

- 11- Kim MH, Berkowitz C, Trohman RG. Polymorphic ventricular tachycardia with a normal QT interval following azithromycin. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28(11):1221–1222.
- 12- Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T, et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10: e003560. Disponible en: <http://circep.ahajournals.org/content/10/4/e003560>. [Consultado 11/10/2017].
- 13- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1881–1890.
- 14- Food and Drug Administration (2013) FDA Drug Safety Communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. [citado: 16 abril 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>. [Consultado 11/10/2017].
- 15- Alfonso I, Calvo DC, Jiménez G, Lara C, Broche L. Azitromicina y efectos cardiovasculares notificados al Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. *Rev Cubana Farm* 2014; 48(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol48_3_14/far17314.htm. [Consultado 11/10/2017].
- 16- Galán L, Souto RD, Valdés S. Riesgo cardiovascular con el uso de azitromicina. *Rev Cubana Farm* 2015; 49(2): 193-196. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v49n2/far01215.pdf>. [Consultado 11/10/2017].
- 17- Galán L, Talavera K, Vassort G, Alvarez JL. Characteristics of Ca²⁺ channel blockade by oxodipine and elgodipine in rat cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol* 1998; 357: 93 – 105.
- 18- Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, Kotaki H, Sato H, Sawada Y, et al. Comparative pharmacodynamic analysis of QT interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats. *Antim Agents Chem* 2000; 44(10): 2630–2637.
- 19- Thomsen MB, Beekman JDM, Attevelt NJM, Takahara A, Sugiyama A, Chiba K, et al. No proarrhythmic properties of the antibiotics Moxifloxacin or Azithromycin in anaesthetized dogs with chronic-AV block. *British Journ Pharm* 2006; 149: 1039–1048.
- 20- Ohara H, Nakamura Y, Watanabe Y, Cao X, Yamazaki Y, Izumi-Nakaseko H, et al. Azithromycin Can Prolong QT Interval and Suppress Ventricular Contraction, but Will Not Induce Torsade de Pointes. *Cardiovasc Toxicol* 2014; 15: 232–240.
- 21- Atli O, Ilgin S, Altuntas H, Burukoglu D. Evaluation of azithromycin induced cardiotoxicity in rats. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(3): 3681-3690.
- 22- Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H, et al. Electrophysiologic Studies on the Risks and Potential Mechanism Underlying the Proarrhythmic Nature of Azithromycin. *Cardiovasc Toxicol* 2017; DOI 10.1007/s12012-017-9401-7.
- 23- Hondeghem L M, Carlsson L, Duker G. Instability and Triangulation of the Action Potential Predict Serious Proarrhythmia, but Action Potential Duration Prolongation Is Antiarrhythmic. *Circulation* 2001; 103: 2004-2013.



- 24- Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Current Opinion in Cardiology* 2002; 17: 43–51.
- 25- Bers DM. *Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force*. Kluwer Academic Press, Dordrecht, Países Bajos. 2001; p. 446.
- 26- Granowitz EV, Tabor KJ, Kirchhoffer JB. Potentially fatal interaction between azithromycin and disopyramide. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23(9): 1433-1435.
- 27- Samarendra P, Kumari S, Evan SJ, Sacchi TJ, Navarro V. QT prolongation associated with azithromycin/amiodarone combination. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24(10): 1572-1574.
- 28- Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289: 2120-2127.
- 29- Van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, de Groot SH, Leunissen JD, van Der Hulst FF, et al. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation* 2001;104: 2722-2727.
- 30- Cubeddu LX. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *Am J Ther* 2003; 10: 452-457.
- 31- Belardinelli L, Antzelevitch C, Vos MA. Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24: 619-625.

Recibido: 20-11-17

Aceptado: 04-12-17

